

## MARCADORES SOROLÓGICOS NA ESCLERODERMIA SISTÊMICA: CORRELAÇÕES CLÍNICAS E IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA

## SEROLOGICAL MARKERS IN SYSTEMIC SCLERODERMA: CLINICAL CORRELATIONS AND DIAGNOSTIC IMPORTANCE

 <https://doi.org/10.63330/armv1n9-044>

Submetido em: 25/11/2025 e Publicado em: 02/12/2025

**Graciele Ferreira dos Santos**

Bacharel em Biomedicina

Centro Universitário IESB

E-mail: gracieleferreira61@gmail.com

**Fernando Vianna Cabral Pucci**

Doutor em Ciências Genômicas e Biotecnologia Pela UCB

Professor no IESB Instituição Acadêmica

E-mail: fernandovcpucci@gmail.com

LATTES: <http://lattes.cnpq.br/8550727427412662>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0835-9416>

### RESUMO

A Esclerodermia Sistêmica (SSc) é uma doença autoimune rara, caracterizada pela fibrose progressiva da pele e órgãos internos, vasculopatia e ativação imune anormal. Os marcadores sorológicos são essenciais para diagnóstico, classificação e prognóstico, ajudando na confirmação diagnóstica, identificação de subtipos clínicos e correlação com o envolvimento de órgãos. METODOLOGIA: Baseia-se em uma revisão integrativa que ocorreu nos meses de agosto a novembro de 2025, de artigos científicos nacionais e internacionais publicados entre 2011 e 2025. A pesquisa utilizou os seguintes descritores a partir da busca nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Systemic scleroderma*”, “*Autoantibodies*”, “*Serological markers*”, “*Early diagnosis*”, “*Clinical manifestations*”, que foram combinados com o conector booleano “AND/OR”. RESULTADOS: Após aplicar os critérios de exclusão, dez artigos foram selecionados para análise, indicando que os autoanticorpos são úteis no diagnóstico e preditivos de evolução clínica, risco de complicações severas e necessidade de acompanhamento individualizado. DISCUSSÃO: Os estudos mostraram que o anti-RNAP III é um marcador significativo para identificar pacientes com esclerodermia com curso clínico mais agressivo, associado a um elevado risco de crise renal. O anti-Scl-70 está ligado a maior fibrose cutânea, comprometimento pulmonar e progressão da Doença Pulmonar Intersticial. Em geral, os autoanticorpos ajudam a prever evolução da doença, antecipar complicações e guiar tratamentos individualizados, consolidando a sorologia como uma ferramenta essencial no manejo da SSc. CONCLUSÃO: O estudo conclui que é essencial ampliar o conhecimento sobre os marcadores sorológicos da SSc e sua correlação com as manifestações clínicas. Os achados reforçam o potencial desses marcadores para aprimorar os critérios diagnósticos, favorecer o diagnóstico precoce e orientar o manejo individualizado dos pacientes. Ademais, ressalta-se a importância de promover novas pesquisas que aprofundem essas relações no contexto da população brasileira.

**Palavras-chave:** Esclerodermia sistêmica; Autoanticorpos; Marcadores sorológicos; Diagnóstico; Manifestações clínicas.



## ABSTRACT

Systemic scleroderma (SSc) is a rare autoimmune disease characterized by progressive fibrosis of the skin and internal organs, vasculopathy, and abnormal immune activation. Serological markers are essential for diagnosis, classification, and prognosis, helping to confirm the diagnosis, identify clinical subtypes, and correlate with organ involvement. **METHODOLOGY:** Based on an integrative review conducted from August to November 2025 of national and international scientific articles published between 2011 and 2025. The research used the following descriptors from the Health Sciences Descriptors (DeCS) search: "Systemic scleroderma," "Autoantibodies," "Serological markers," "Early diagnosis," "Clinical manifestations," which were combined with the Boolean connector "AND/OR." **RESULTS:** After applying the exclusion criteria, ten articles were selected for analysis, indicating that autoantibodies are useful in diagnosis and predictive of clinical evolution, risk of severe complications, and the need for individualized follow-up. **DISCUSSION:** Studies have shown that anti-RNAP III is a significant marker for identifying patients with scleroderma with a more aggressive clinical course, associated with a high risk of renal crisis. Anti-Scl-70 is linked to greater skin fibrosis, pulmonary impairment, and progression of interstitial lung disease. In general, autoantibodies help predict disease progression, anticipate complications, and guide individualized treatments, consolidating serology as an essential tool in the management of SSc. **CONCLUSION:** The study concludes that it is essential to expand knowledge about SSc serological markers and their correlation with clinical manifestations. The findings reinforce the potential of these markers to improve diagnostic criteria, promote early diagnosis, and guide individualized patient management. Furthermore, the importance of promoting new research that deepens these relationships in the context of the Brazilian population is emphasized.

**Keywords:** Systemic scleroderma; Autoantibodies; Serological markers; Diagnosis; Clinical manifestations.



## 1 INTRODUÇÃO

A Esclerodermia Sistêmica (SSc) é uma doença autoimune crônica, caracterizada por vasculopatia e fibrose cutânea e visceral, resultando em morbimortalidade. Autoanticorpos específicos são cruciais para confirmar o diagnóstico e prever o curso clínico, comprometimento de órgãos internos e risco de complicações graves.

Conforme Trevisan (2016), a SSc

“caracteriza-se pelo aumento da síntese e deposição de fibras de colágeno, resultando em fibrose, espessamento cutâneo e acometimento de órgãos internos, nos sistemas gastrointestinal, renal, pulmonar, cardíaco e reprodutor”.

A apresentação clínica de SSc é bastante heterogênea: o fenômeno de Raynaud, evento desencadeado pela vasoconstrição periférica, caracteriza-se por vermelhidão dos dedos quando expostos ao frio ou a alterações emocionais, sendo muitas vezes o sintoma inicial (Pereira, 2017).

A identificação e a quantificação dos níveis de determinados autoanticorpos têm se mostrado fundamentais para compreender os diferentes fenótipos da doença e seus mecanismos patogênicos. Entre os principais marcadores sorológicos associados destacam-se: o anticorpo antitopoisomerase I (anti-Scl-70), frequentemente relacionado à forma difusa da doença e à fibrose pulmonar; o anticorpo antitopoisomerase II $\alpha$ , associado a manifestações mais graves, incluindo fibrose pulmonar e comprometimento cardíaco; o anticorpo anti-RNA polimerase III (anti-RNAP III), vinculado à rápida progressão cutânea e ao risco aumentado de crise renal esclerodérmica; o anticorpo anti-centrômero (ACA), classicamente ligado à forma limitada da doença e ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar; o anticorpo anti-U3-RNP, associado a formas difusas e a envolvimento cardíaco; o anticorpo anti-Th/To, relacionado à doença limitada e à fibrose pulmonar; e o anticorpo anti-Ku, que pode indicar sobreposição com outras doenças autoimunes e envolvimento musculoesquelético. A análise desses autoanticorpos, tanto em termos de presença quanto de concentração sérica, pode contribuir para o aprimoramento do diagnóstico, da estratificação clínica e da previsão do prognóstico dos pacientes. De acordo com Elhannani (2025), “os anticorpos anti-RNA polimerase III (ARA) são frequentes na esclerose sistêmica (ES). No entanto, a prevalência relatada varia entre os estudos e algumas associações clínicas são controversas.”

No Brasil, dados epidemiológicos nacionais abrangentes ainda são escassos, mas estudos regionais têm fornecido estimativas relevantes. Em Campo Grande (MS), verificou-se uma incidência de 1,19 casos por 100.000 habitantes/ano e uma prevalência de 10,56 casos por 100.000 habitantes (Horimoto et al., 2017). De acordo com revisão sistemática e meta-análise sobre a esclerose sistêmica, a incidência e a prevalência em mulheres foram aproximadamente cinco vezes maiores do que em homens. Além disso, estudos mais recentes relataram estimativas superiores às de pesquisas mais antigas (Bairdar et al., 2021).



O objetivo deste artigo é analisar a importância dos marcadores sorológicos na Esclerodermia Sistêmica, relacionando-os com as manifestações clínicas e enfatizando a integração de dados clínicos e laboratoriais para reduzir o atraso diagnóstico.

## 2 METODOLOGIA

O presente estudo constituiu-se em uma revisão integrativa da literatura, que seguiu as etapas propostas por Whittemore & Knafl (2005): identificação do problema, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos dados e apresentação e síntese do conhecimento. O levantamento bibliográfico ocorreu entre os meses de agosto e novembro de 2025, por meio de uma busca estruturada realizada nas bases SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Google Acadêmico e Lilacs (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), sem restrição de idiomas, selecionando artigos publicados nos últimos 14 anos. Utilizaram-se os seguintes descritores, definidos a partir do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): “Systemic scleroderma”, “Autoantibodies”, “Serological markers”, “Early diagnosis” e “Clinical manifestations”, combinados com os conectores booleanos AND/OR.

Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os artigos foram selecionados com base na leitura dos títulos, resumos e textos completos. Os dados extraídos foram organizados em temas centrais: tipos de autoanticorpos, manifestações clínicas associadas, implicações prognósticas e estratégias de diagnóstico precoce.

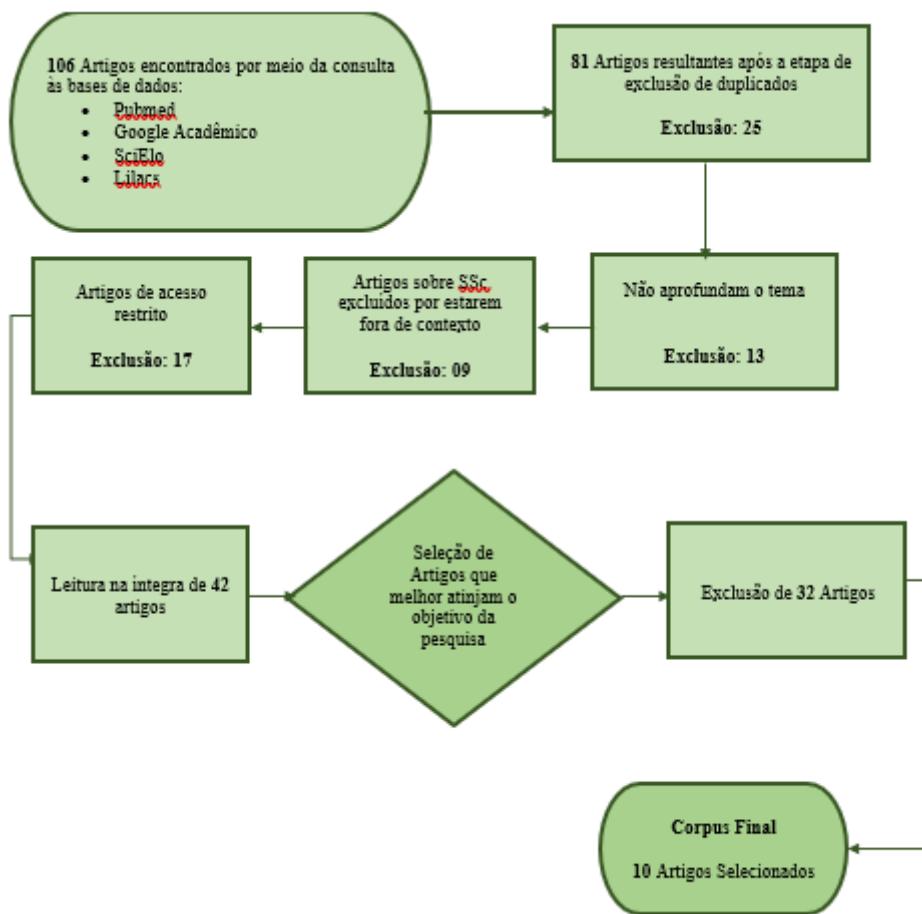
A análise foi conduzida de forma interpretativa, buscando identificar padrões, semelhanças, divergências e contribuições relevantes para o tema.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca estruturada nas bases de dados resultou na identificação de 106 estudos. Após a aplicação dos critérios de exclusão, 10 artigos foram selecionados para compor o corpus de análise (Figura 1).



Figura 1- Fluxograma para revisão de Artigos



Fonte: Elaborado pela autora (2025).

Com a definição do corpus final, foram selecionados 10 artigos que demonstraram maior impacto clínico na compreensão dos marcadores sorológicos e de seus principais achados, bem como das implicações clínicas na SSc. Esses resultados foram sistematizados e apresentados no (Quadro 1).



Quadro 1 – Principais marcadores sorológicos e suas correlações clínicas segundo os estudos analisados.

Marcador Sorológico	Autor/Ano	Principais Achados dos Estudos	Implicações Clínicas
<b>Anti-topoisomerase IIα</b>	Grigolo et al., 2000	Associado à hipertensão arterial pulmonar e redução da difusão pulmonar (DLCO).	Importante na diferenciação do perfil de acometimento pulmonar.
<b>Anti-Centrômero (ACA)</b>	Del Rio et al., 2013	Altamente associado à forma limitada da SSc e ao desenvolvimento de HAP.	Reforça necessidade de vigilância cardiopulmonar contínua.
<b>Anti-U3-RNP (Anti-fibrilarina)</b>	Hamaguchi, 2018	Relacionado a fenótipo mais agressivo, com maior envolvimento cardíaco e DPI.	Auxilia na identificação de pacientes com risco sistêmico elevado.
<b>Anti-Ku</b>	Hamaguchi & Takehara, 2018	Indicativo de síndrome de sobreposição; associado a miopatias inflamatórias.	Essencial para identificar coexistência de outras doenças autoimunes.
<b>Anti-RNAP III</b>	Liu et al., 2020	Pacientes positivos têm risco significativamente maior para CRE, chegando a 42,9% dos casos.	Marcador decisivo para estratificação de risco renal.
<b>Anti-Th/To</b>	Cravo et al., 2021	Específico para SSc; associado à forma limitada e alterações pulmonares.	Útil para diagnóstico precoce e monitoramento pulmonar.
<b>Anti-Scl-70</b>	Jandali et al., 2022	Valor preditivo depende do método laboratorial; imunodifusão é mais precisa.	Relevância da padronização metodológica para predição da DPI.
<b>Anti-Scl-70 (Anti-topoisomerase I)</b>	El Ghassem et al., 2023	Níveis elevados correlacionam-se com maior fibrose cutânea, pior função pulmonar (FVC reduzida) e queda de DLCO.	Predictor de progressão da Doença Pulmonar Intersticial (DPI).
<b>Diretrizes de DPI-SSc</b>	Del Galdo et al., 2023	Recomenda o uso de rituximabe para DPI progressiva em pacientes com autoanticorpos de alto risco.	Orienta condutas terapêuticas específicas baseadas no perfil sorológico.
<b>Anti-RNAP III</b>	Elhannani et al., 2025	Associado à evolução agressiva da SSc, progressão cutânea rápida e risco elevado de crise renal esclerodérmica (CRE).	Indica necessidade de monitorização intensiva da função renal e pressão arterial.

Fonte: Elaborado pela autora (2025).

A presente revisão integrativa evidencia o papel central dos marcadores sorológicos na caracterização fenotípica, estratificação prognóstica e condução terapêutica dos pacientes com Esclerodermia Sistêmica (SSc). Os achados dos artigos analisados reforçam que os autoanticorpos não apenas auxiliam no diagnóstico, mas também permitem prever padrões de evolução clínica, risco de complicações graves e necessidade de monitoramento individualizado. Nesse contexto, dez estudos selecionados pela sua relevância contribuíram de forma significativa para ampliar a compreensão sobre o tema.

Os dados de Elhannani et al. (2025) e Liu et al. (2020) demonstram que o anticorpo anti-RNAP III identifica um subgrupo de pacientes com evolução mais agressiva, caracterizado por rápida progressão cutânea e risco marcadamente aumentado de crise renal esclerodérmica (SRC). Os resultados desses estudos sustentam a necessidade de vigilância intensiva da função renal e pressão arterial desde os estágios iniciais da doença, uma vez que até 40% dos indivíduos positivos podem desenvolver SRC, em comparação com



percentuais significativamente menores entre pacientes soronegativos. Tal achado reforça que o anti-RNAP III deve ser reconhecido como um marcador prognóstico crítico na prática clínica.

Outro marcador amplamente destacado foi o anti-Scl-70 (anti-topoisomerase I). El Ghassem et al. (2023) evidenciaram correlação robusta entre níveis elevados desse anticorpo e maior extensão de fibrose cutânea, pior função pulmonar (FVC reduzida) e progressão mais acelerada da Doença Pulmonar Intersticial (DPI). Esses resultados dialogam com as conclusões de Jandali et al. (2022), que demonstraram que a acurácia do método laboratorial de detecção impacta diretamente o valor preditivo do anti-Scl-70, sendo a imunodifusão o método mais confiável para predizer declínio funcional pulmonar. A convergência desses estudos demonstra que a quantificação rigorosa e o método de detecção são determinantes para que o biomédico possa subsidiar decisões clínicas adequadas.

No que diz respeito aos marcadores associados a complicações vasculares, o anticorpo anticentrômero (ACA) mantém-se como um preditor substancial para o desenvolvimento de Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP). Segundo Del Rio et al. (2013), sua presença é típica da forma limitada da doença e relaciona-se a risco aumentado de HAP ao longo da evolução. Embora esse anticorpo esteja associado a progressão cutânea mais lenta, sua relação com complicações vasculares tardias destaca a importância de acompanhamento contínuo mesmo em pacientes com fenótipo aparentemente menos grave.

Além dos anticorpos clássicos, marcadores menos prevalentes também desempenham papel clínico relevante. O anti-U3-RNP, conforme descrito por Hamaguchi (2018), caracteriza pacientes com fenótipo particularmente agressivo, com maior probabilidade de envolvimento cardíaco e rápida progressão da DPI. À luz das recomendações recentes da EULAR (Del Galdo et al., 2023), pacientes com esse perfil sorológico podem se beneficiar de terapias imunomoduladoras específicas, como o rituximabe, reforçando a necessidade de que a sorologia seja integrada ao planejamento terapêutico.

O anti-topoisomerase II  $\alpha$  mostrou associação consistente com hipertensão arterial pulmonar e redução da capacidade de difusão pulmonar, conforme os achados de Grigolo et al. (2000). Esse marcador exemplifica como diferentes autoanticorpos podem predizer fenótipos pulmonares distintos, contribuindo para a personalização de estratégias de acompanhamento respiratório.

Além disso, anticorpos relacionados a síndromes de sobreposição, como o anti-Ku, descrito por Hamaguchi & Takehara (2018), demonstram que a sorologia é capaz de sinalizar a coexistência de outras doenças autoimunes, como miopatias inflamatórias. Pacientes positivos para esse marcador frequentemente apresentam predomínio de manifestações musculoesqueléticas, o que reforça a complexidade diagnóstica e a importância da abordagem integrada clínico-laboratorial.

Por fim, o anti-Th/To, discutido por Cravo et al. (2021), embora menos prevalente, demonstrou alta especificidade para SSc e associação com formas limitadas da doença e comprometimento pulmonar. Esse achado reforça que mesmo marcadores pouco frequentes têm valor significativo na estratificação clínica,



sobretudo quando correlacionados a manifestações iniciais do fenômeno de Raynaud e à evolução da função pulmonar.

De forma geral, a síntese dos estudos avaliados demonstra que a sorologia desempenha papel determinante na prática clínica contemporânea, servindo como ferramenta indispensável para o diagnóstico precoce e para a estratificação de risco. A compreensão integrada dos autoanticorpos possibilita identificar padrões de gravidade, antecipar complicações e guiar intervenções terapêuticas oportunas — aspectos fundamentais para minimizar morbimortalidade em uma doença de curso potencialmente devastador.

Assim, a presente revisão reforça que a atuação do profissional biomédico, alinhada a métodos laboratoriais de alta acurácia e à interpretação clínica contextualizada, constitui elemento-chave para aprimorar o cuidado de pacientes com Esclerodermia Sistêmica. Os achados conjuntos dos dez artigos analisados sustentam fortemente que a incorporação sistemática da sorologia ao manejo da doença contribui para diagnósticos mais precoces, prognósticos mais precisos e intervenções mais eficazes.

#### **4 CONCLUSÃO**

A presente revisão integrativa permitiu sintetizar os principais avanços relacionados ao uso de marcadores sorológicos na Esclerodermia Sistêmica (SSc), reforçando sua relevância como ferramentas centrais para a compreensão da heterogeneidade clínica da doença. Os autoanticorpos analisados demonstram forte correlação com padrões distintos de acometimento orgânico, velocidade de progressão e risco de complicações graves, evidenciando que a sorologia desempenha um papel determinante no diagnóstico precoce, estratificação prognóstica e direcionamento terapêutico.

Ao reunir evidências de estudos nacionais e internacionais, verificou-se que os marcadores tradicionais — como o anti-Scl-70, anti-RNAP III e anti-centrômero — mantêm importância consolidada na prática clínica. Entretanto, marcadores menos frequentes, como anti-Th/To, anti-Ku e anti-U3-RNP, ampliam a capacidade de identificação de subgrupos específicos e contribuem para a medicina personalizada, permitindo intervenções mais precisas e tempestivas.

Além disso, tornou-se evidente que a acurácia dos métodos laboratoriais impacta diretamente o valor prognóstico dos anticorpos, reforçando a importância da atuação qualificada do profissional biomédico na validação, análise e interpretação dos resultados. A integração entre conhecimento clínico e rigor laboratorial é essencial para reduzir atrasos diagnósticos, prevenir complicações irreversíveis e melhorar o cuidado ao paciente com SSc.

Dessa forma, as considerações desta revisão indicam que o aprofundamento no estudo dos marcadores sorológicos deve permanecer como linha prioritária de investigação e prática profissional. Investimentos em padronização metodológica, ampliação de estudos populacionais brasileiros e atualização contínua dos profissionais representam caminhos fundamentais para aprimorar o manejo da doença. Espera-



se que este trabalho contribua para fortalecer a compreensão sobre a importância desses marcadores e incentive futuros estudos que ampliem o conhecimento sobre sua aplicação clínica no cenário nacional.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho à minha família, que sempre foi meu alicerce.

Ao meu marido e ao meu filho, por compreenderem minhas ausências, por todo apoio e paciência durante minha jornada acadêmica.

E à minha irmã, cuja força diária contra a esclerodermia sistêmica inspirou cada página deste trabalho.



## REFERÊNCIAS

BAIRKDAR, Majd; ROSSIDES, Marios; WESTERLIND, Helga; HESSELSTRAND, Roger; ARKEMA, Elizabeth V.; HOLMQVIST, Marie. *Incidência e prevalência de esclerose sistêmica globalmente: uma revisão sistemática abrangente e meta-análise*. *Rheumatology*, v. 60, n. 7, p. 3121–3133, jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>. Acesso em: 10 nov. 2025.

CRAVO, M.; MENDONÇA, T.; FARINHA, F. Espectro clínico dos autoanticorpos TH/TO e NOR90 na esclerose sistémica. *Revista Portuguesa de Medicina Interna (RPMI)*, v. 28, p. 140–144, 2021. Acesso em: 17 nov. 2025.

DEL GALDO, F.; LESCOAT, A.; CONAGHAN, P. G. et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 84, n. 1, p. 29–40, 2025. DOI: 10.1136/ard-2024-226430. Acesso em: 04 nov. 2025.

DEL RIO, A. P.; SACHETTO, Z.; SAMPAIO-BARROS, P. D.; MARQUES-NETO, J. F.; LONDE, A. C.; BERTOLO, M. B. HLA markers for poor prognosis in systemic sclerosis Brazilian patients. *Disease Markers*, v. 35, n. 2, p. 73-78, 2013. DOI: 10.1155/2013/301415. Acesso em: 07 nov. 2025.

EL GHASSEM, M. et al. High anti-topoisomerase-1 autoantibodies levels are associated with the extension of skin fibrosis and vascular progression in patients with systemic sclerosis. *[s. l.]*, 2023. Disponível em: PubMed. Acesso em: 20 nov. 2025.

ELHANNANI, A. et al. Anticorpos anti-RNA polimerase III na esclerose sistêmica: prevalência e associações clínicas de uma revisão sistemática e meta-análise. *Rheumatology (Oxford)*, 2025. doi: 10.1093/rheumatology/keaf392. Acesso em: 27 nov. 2025.

ELHANNANI, A. et al. Anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: prevalence and clinical associations from a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*, Oxford, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead052>. Acesso em: 27 nov. 2025.

GRIGOLO, B.; MAZZETTI, I.; MELICONI, R.; BAZZI, S.; SCORZA, R.; CANDELA, M.; GABRIELLI, A.; FACCHINI, A. Anti-topoisomerase II alpha autoantibodies in systemic sclerosis: association with pulmonary hypertension and HLA-B35. *Clinical and Experimental Immunology*, v. 121, n. 3, p. 539-543, 2000. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01320.x. Acesso em: 21 nov. 2025.

HAMAGUCHI, Y.; TAKEHARA, K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: news and perspectives. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, v. 3, n. 3, p. 201–213, 2018. DOI: 10.1177/2397198318783930. Acesso em: 20 nov. 2025.

HAMAGUCHI, Y.; TAKEHARA, K. Anti-nuclear autoantibodies in systemic sclerosis: news and perspectives. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, v. 3, n. 3, p. 201–213, 2018. DOI: 10.1177/2397198318783930. Acesso em: 20 nov. 2025.

HORIMOTO, A. M. C. et al. Incidência e prevalência de esclerose sistêmica em Campo Grande, Estado de Mato Grosso do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57, n.2, p. 107–114, 2017. Acesso em: 13 nov. 2025.

JANDALI, B.; SALAZAR, G. A.; HUDSON, M.; FRITZLER, M. J.; LYONS, M. A.; ESTRADA-Y-MARTIN, R. M.; CHARLES, J.; TERRACINA, K. A.; MAYES, M. D.; ASSASSI, S. O efeito do método



de determinação de anticorpos Anti-Scl-70 em seu significado preditivo para a progressão da doença pulmonar intersticial na esclerose sistêmica. *ACR Open Rheumatology*, v. 4, p. 345-351, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/acr2.11398>. Acesso em: 20 nov. 2025.

LEROY, E. C.; MEDSGER JR, T. A. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, v. 28, n. 7, p. 1573–6, jul. 2001. Acesso em: 17 nov. 2025.

LIU, C.; HOU, Y.; XU, D.; et al. Analysis of anti-RNA polymerase III antibodies in Chinese Han systemic sclerosis patients. *Clinical Rheumatology*, v. 39, n. 4, p. 1191-1197, 2020. DOI: 10.1007/s10067-019-04806-9. Acesso em: 17 nov. 2025.

PEREIRA, Manoela Carrera MC et al. Esclerodermia sistêmica: relato de caso clínico. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo*, v. 21, n. 1, p. 69, 2017. Acesso em: 03 nov. 2025.

TREVISAN, Mauro; PEREIRA, Daiana Rufino; DE OLIVEIRA, Ester Florentino. Estudo sobre as principais manifestações clínicas apresentadas por paciente com esclerodermia sistêmica limitada e difusa. *Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde*, p. 118-148, 2016. Acesso em: 03 nov. 2025.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. *Journal of Advanced Nursing*, v. 52, n. 5, p. 546-553, dez. 2005. Acesso em: 13 nov. 2025.

ZIMMERMANN, Gabriela S.; PIZZICHINI, Mário M. M. Autoanticorpos na esclerose sistêmica: implicações clínicas e laboratoriais. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53, n. 1, p. 91–99, 2013. Acesso em: 07 nov. 2025